



SEMMELWEIS EGYETEM

Klinikai Kísérleti Kutató Intézet

Igazgató: Dr. Benyó Zoltán, egyetemi tanár
1094 Budapest, Tűzoltó u. 37-47.
Levélcím: 1428 Budapest, Pf. 2
Tel.: (06-1) 210-0306, Fax: (06-1) 334-3162
Belső mellék: 60300
E-mail: klinkiskut@med.semmelweis-univ.hu

Bírálati vélemény

Dr. Müller Veronika Judit

**"Celluláris stressz hatása a szervkárosodásra
Szervtranszplantációs és pulmonológiai vonatkozások"**

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Müller Veronika Judit MTA doktori értekezése egy rendkívül érdekes és időszerű kérdéskörrel, a szervezetet érő stressz-hatások sejt-szintű manifesztációjával, a sejtek adaptációs folyamataival, a funkcionális és morfológiai sejt-károsodások molekuláris mechanizmusával, valamint ezek szerv- és szervezet-szintű következményeivel foglalkozik. A szerteágazó témaválasztás jól tükrözi a jelölt széleskörű tudományos érdeklődését, a kutatási módszerek spektruma a sejt kultúrákon végzett mérésektől az állatkísérletes modelleken keresztül egészen a humán klinikai és epidemiológiai vizsgálatokig terjed. Az értekezés 162 számozott oldalon 39 ábrát, 16 táblázatot és 458 irodalmi hivatkozást tartalmaz, és minden tekintetben megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeknek.

Az értekezésben bemutatott kutatások új, eredeti tudományos eredményeinek a következőket tartom:

1. Hím patkányok veséje érzékenyebb az I/R károsodással szemben, mint a nőstényeké. A nemi különbség kialakulásában mind az androgén, mind pedig az ösztrogén hormonok szerepet játszanak, és fontos tényező a jelentős részben endotelin-receptorok által közvetített renális vazokonstriktor hatások felerősödése a hím állatokban.

2. A nátrium-kálium ATP-áz pumpa mRNS és fehérje expressziója, sejten belüli eloszlása és aktivitása jelentősen eltér nőstény és hím patkányok között, mind nyugalmi állapotban, mind I/R során. A nőstény állatokban a fokozott Hsp72 expresszió segít megőrizni a nátrium-kálium ATP-áz normális lokalizációját és aktivitását I/R során.
3. Vese transzplantáció állatmodelljében mind a donor, mind pedig a recipiens neme befolyásolja a krónikus kilökődést, ill. a graft hosszú távú működését, mely hatások elsősorban tesztoszteron- és ösztadiol-függőek. Bizonyították továbbá az immunszuppresszív kezelések hatékonyságának függőségét is a nemtől.
4. Igazolták a dohányfüst káros hatását alveoláris epithelsejtek proliferációjára és apoptózisára, valamint a Hsp72 döntő szerepét a dexamethasone kezelés protektív hatásában.
5. Kimutatták, hogy a ciszplatin vesetoxicitása jelentősen fokozódik egyidejűleg fennálló iszkémiás szívbetegség és cukorbetegség esetében.
6. Kissejtes tüdőkarcinómában igazolták a gén-poliformizmus hatását a Hsp72 fehérje expressziójára valamint a távoli áttéttel rendelkező betegek arányára a diagnózis felállításakor.
7. Kimutatták, hogy ACOS betegek jelentős részében áll fenn D-vitamin hiány és a D-vitamin szintje szoros összefüggést mutat a légúti obstrukció mértékével.

Az értekezéssel kapcsolatos formai és tartalmi kritikai észrevételeimet az alábbiakban foglalom össze:

1. Az ábrák egy része sajnos gyenge minőségű, néha alig olvasható.
2. A nyomtatott szövegben több helyen felbukkanó „NKA α ” hibás jelölés értelemzavaró.
3. Az 5.1/1. ábra D paneljén a LU135252 kezelt hím és nőstény állatok túlélési görbéi közötti szignifikáns különbséget jelölő „*” a szöveg alapján tévedésnek tűnik.
4. Az 57. oldalon a „7.1.1.2.3.” alfejezet számozása hibás.

5. Az „Eredmények” fejezet „SGK-1 és EPO kezelés hatása” és a „Graftműködést meghatározó tényezők: nem és nemi hormonok” című alfejezeteiben zavaró, hogy a vizsgált paraméterek értékei sem szövegesen, sem ábrán nem kerülnek bemutatásra.
6. Az 5.2/3. ábra jobb oldali paneljén, az ábraaláírással ellentétben, vélhetőleg nem mRNS expresszió, hanem a HSP 72-pozitív sejtek aránya van bemutatva.

Az értekezés tudományos eredményeivel kapcsolatos kérdéseim a következők:

1. Mi okozhatja a szisztémás vérnyomás megemelkedését a vese reperfüziója során nőstény állatokban (5.1/2. ábra)? Mi lehet az oka annak, hogy ez a jelenség a hím állatokban nem alakul ki?
2. A kísérleteikben alkalmazott nem szelektív endotelin receptor antagonistá LU135252-nek kedvezőtlen mellékhatása lehetett az ET_B receptorok által közvetített vazodilatáció gátlása. Vizsgálták-e esetleg specifikus ET_A receptor antagonistá hatását a vese I/R károsodására?
3. Mivel magyarázható, hogy endotélprotektív hatású kezelés hatására az I/R-t követően csökkent a vese-kéregben az nNOS és eNOS enzimek szintje, de változatlan maradt az NO szintáz aktivitás (5.1/11. ábra)?
4. Milyen mechanizmussal okozhatja a D-vitamin hiány a légzésfunkciós paraméterek megváltozását a COPD és ACOS betegcsoportokban? Végeztek-e D-vitamin pótlást ezen betegeknél, és ha igen, volt-e ennek kedvező hatása a légzésfunkcióra?
5. Milyen következtetéseket lehet levonni a tüdőtranszplantált betegekben a légúti kórokozók kimutatását célzó vizsgálat eredményeiről?

Véleményem szerint a döntően formai kritikai észrevételeim ellenére Dr. Müller Veronika Judit értekezése minden szempontból teljesíti az MTA Doktori Szabályzatban megfogalmazott követelményeket, ezért számára **az MTA doktora cím odaítélését feltétel nélkül javaslom.**



Dr. Benyó Zoltán
egyetemi tanár
igazgató